

REPLY (Translation)

To: Examiner of the Patent Office

1. Identification of the International Application

PCT/JP2005/003558

2. Applicant

Name In-Silico Sciences, Inc.

Address 15-9, Higashiyukigaya 2-chome, Ota-ku,  
TOKYO 145-0065 JAPAN

Country of nationality JAPAN

Country of residence JAPAN

3. Agent

Name (8911) SAKAI Hiroaki

Address Sakai International Patent Office,  
Kasumigaseki Building, 2-5,  
Kasumigaseki 3-chome, Chiyoda-ku,  
TOKYO 100-6019 JAPAN

4. Date of Notification July 19, 2005

5. Content of Answer

(1) In PCT written opinion of July 19, 2005 (date of

mailing), Claims 1-5, 8-15, 18-25, 28-31 of the present invention are deemed to be non-inventive in light of Document 1 (WO2002/057954 A1 (In-Silico Sciences, Inc.) July 25, 2002) and Document 2 (WO1996/013785 A1 (Akiko ITAI), May 9, 1996).

(2) The invention disclosed in Claim 1 of the present application includes the following matters for specifying the present invention:

post-structural-change protein coordinate data selecting means that effects structural change in consideration of dynamic behavior using induced-fit parameter reflecting induced-fit on the coordinate data of protein and selects post-structural-change protein coordinate data;

spatial point designating means that designates a spatial point at which superposition with the ligand is to be conducted, from the post-structural-change protein coordinate data selected by the post-structural-change protein coordinate data selecting means;

interaction function calculating means that calculates an interaction function when the protein and the ligand bind to each other using the spatial point designated by the spatial point designating means and a ligand coordinate data of the ligand; and

ligand evaluating means that evaluates the ligand

that binds to the protein based on the interaction function calculated by the interaction function calculating means.

That is, the present invention is featured by 1) effecting structural change in consideration of dynamic behavior using induced-fit parameter reflecting induced-fit on the coordinate data of protein; 2) designating a spatial point at which superposition with the ligand is to be conducted, from the post-structural-change protein coordinate data; 3) calculating an interaction function when the protein and the ligand bind to each other using the spatial point and the ligand coordinate data of the ligand; and 4) evaluating the ligand that binds to the protein based on the interaction function.

As to "effecting structural change in consideration of dynamic behavior using induced-fit parameter reflecting induced-fit", concrete examples are described in Claims 6, 7 and so on, and as to a method of determining an induced-fit parameter, concrete examples are found in [Example 1] (Determination of parameter coefficient in dihedral angle constrained MD and clustering) and [Example 2] (Difference in molecular

dynamic calculation in the presence/absence of constraint parameters) in Page 53, line 5 to Page 60, line 11 of originally-filed specification (Page 86, line 16 to Page 98, line 17 of the English translation) . As to a concrete example of "calculating means of interaction function", calculation of interaction function using  $Sscore(i,j)$  is concretely disclosed, for example, in Claim 2.

Having such features, the present invention is very useful as drug design software adopting induced-fit in that it is designed to enable "de novo design utilizing induced-fit", and when the present invention is combined with known programs such as Ligand-FAMS, full automated handling of many proteins is realized and the effects described in the originally-filed specification are provided.

(4) In the written opinion, the examiner indicated the points a)-d) as follows:

a) Document 1 discloses that a plurality of 3D structures are generated by displacing atomic coordinate of protein by a normal mode analysis; and docking operation with a ligand is conducted on one 3D structure selected from the plurality of 3D structures.

b) Document 2 discloses selection of a potential ligand by setting a dummy atom for a hydrogen-bondable functional group in a protein; determining conformation of a ligand using difference between an interatomic distance of dummy atom and of hydrogen-bondable hetero atom in the ligand; and optimizing structure of complex by changing the structure of the ligand.

c) The feature of "displacing atomic coordinate of protein by a normal mode analysis" in Document 1 corresponds to the feature of "effecting structural change in consideration of dynamic behavior" in Claim 1.

d) The features "designating a spatial point" and "calculating an interaction function" in Claim 1 is readily achievable by ones skilled in the art based on the above disclosure of Document 2.

Document 1, however, fails to disclose and suggest "effecting structural change in consideration of dynamic behavior using induced-fit parameter reflecting induced-fit" of the present invention, although it discloses a method that uses a normal mode analysis for constructing 3D structures adopting induced-fit, for example, in Fig. 1. Document 2 discloses the invention concerning a program for docking study and describes

refinement of candidates according to interaction energy values and the like, however, it neither describes nor suggests "the method of calculating and evaluating an interaction function when a ligand is caused to bind to a protein whose structural is changed in consideration of dynamic behavior using an induced-fit parameter reflecting induced-fit" of the present invention.

With regard to "induced-fit", it is very difficult to predict how the structure changes upon docking of a compound even if 3D structure of the protein is determined, and complicated and long calculation is required. Therefore, in order to practically use it in drug design, it is important to define an appropriate parameter and function. One should adequately understand physicochemical property of the protein and reflect it in the induced-fit parameter and interaction function, and hence it is not easy for one skilled in the art to properly make adaptation and find an induced-fit parameter and an interaction function that are practicable in drug design. In view of the difficulty in prediction of induced-fit, it is important to effectively select the movable possibility of protein and to effectively evaluate the conformation of the compound which is searched in drug design, especially

in virtual screening. The present invention essentially differs from the inventions disclosed in Document 1 and Document 2 in that the program is so designed to achieve the above requirement, and one skilled art cannot readily devise the present invention based on Document 1 and Document 2.

Therefore, we believe that inventions recited in Claim 1 and Claims 2-5 and Claim 8-10 depending from Claim 1 are inventive over Document 1 and Document 2.

We also believe that inventions recited in Claims 11-15, Claims 18-20 (ligand screening method), Claims 21-25, Claims 28-30 (program) and Claim 31 (recording medium) are inventive over Documents 1-2.

(6) As described above, Claims 1 to 31 have inventive step. We ask you to give a review admitting inventive step for all claims in the present application.



## 答 弁 書

特許庁長官 殿

1. 国際出願の表示 PCT/J P 2005/003558

### 2. 出 願 人

名 称 株式会社インシリコサイエンス  
In-Silico Sciences, Inc.  
あて名 〒145-0065 日本国東京都大田区東雪谷二丁目15番9号  
15-9, Higashiyukigaya 2-chome,  
Ota-ku, Tokyo 145-0065 JAPAN  
国 籍 日本国 J A P A N  
住 所 日本国 J A P A N

### 3. 代 理 人

氏 名 (8911) 弁理士 酒井 宏明  
SAKAI Hiroaki  
あて名 〒100-6019 日本国東京都千代田区霞が関三丁目2番5号  
霞が関ビルディング 酒井国際特許事務所  
Sakai International Patent Office,  
Kasumigaseki Building, 2-5, Kasumigaseki 3-chome,  
Chiyoda-ku, TOKYO 100-6019 JAPAN



4. 通知の日付 19. 7. 2005

### 5. 答弁の内容

(1) 2005年7月19日(発送日)付けのPCT見解書では、本願にかかる



発明の請求の範囲第1-5, 8-15, 18-25, 28-31項が文献1「W O 2002/057954 A1 (株式会社インシリコサイエンス) 2002.07.25」、および、文献2「W O 1996/013785 A1 (板井昭子) 1996.05.09」に基づき進歩性がないとの見解が示されている。

(2) 本願の請求の範囲第1項に記載されている発明は、

「上記タンパク質の座標データに対して、誘導適合を反映した誘導適合パラメータを用いて動的挙動を考慮した構造変化を行い、構造変化後タンパク質座標データを選択する構造変化後タンパク質座標データ選択手段と、

上記構造変化後タンパク質座標データ選択手段にて選択された上記構造変化後タンパク質座標データから、上記リガンドと重ね合わせを行う空間点を指定する空間点指定手段と、

上記空間点指定手段にて指定された上記空間点と、上記リガンドのリガンド座標データとを用いて、上記タンパク質と上記リガンドとが結合した場合の相互作用関数を計算する相互作用関数計算手段と、

上記相互作用関数計算手段により計算された上記相互作用関数に基づいて当該タンパク質と結合する上記リガンドを評価するリガンド評価手段と」を、  
その発明を特定するための事項としている。

すなわち、本発明は、1) タンパク質の座標データに対して、誘導適合を反映した誘導適合パラメータを用いて動的挙動を考慮した構造変化を行い、2) 構造変化後タンパク質座標データから、リガンドと重ね合わせを行う空間点を指定し、3) 空間点と、リガンドのリガンド座標データとを用いて、タンパク質とリガンドとが結合した場合の相互作用関数を計算し、4) 相互作用関数に基づいて当該タンパク質と結合するリガンドを評価する、ことを特徴としている。

ここで、「誘導適合を反映した誘導適合パラメータを用いて動的挙動を考慮した構造変化を行うこと」については、請求の範囲第6項および第7項等において具体例を記載し、また、誘導適合パラメータの決定方法等については、出願当初の明細書第53頁第5行～第60頁第11行に記載された【実施例1】(二面角拘束MDおよびクラスタリングにおけるパラメータ定数の決定) および【実施例2】

(拘束パラメータ有無による分子動力学計算の相違)において、具体例が記載されている。また、「相互作用関数の計算手段」の具体例については、請求の範囲第2項等において、 $Sscore(i, j)$ を用いた相互作用関数の計算が具体的に記載されている。

本発明はこのような構成を備えるため、誘導適合を加味したドラッグデザインソフトとしては、「誘導適合を利用したデノボデザイン」が可能のように設計されている点で非常に有用であり、Ligand-FAMSなどの既知のプログラムと組み合わせることにより、多くのタンパク質に対しても全自動で適応できるようになるほか、出願当初の明細書に記載の通りの効果を奏する。

(4) これに対して、審査官殿は見解書において、「文献1には、タンパク質の原子座標を基準振動解析により変位させた複数の立体構造を生成し、これらの複数の立体構造のうち1つの立体構造を選択し、リガンドとのドッキング操作を行うことが記載されている。

文献2には、タンパク質中の水素結合性官能基に対してダミー原子を設定し、ダミー原子の原子間距離とリガンドの水素結合性ヘテロ原子の原子間距離との差を用いてリガンドの配座を決定し、リガンドの構造を変化させて複合体構造を最適化し、有望なリガンドを選択することが記載されている。

文献1の「タンパク質の原子座標を基準振動解析により変位させる」構成は、請求の範囲1における「動的挙動を考慮した構造変化を行う」構成に対応する。請求の範囲1における「空間点を指定する」構成および「相互作用関数を計算する」構成は、文献2の上記記載から当業者が容易に想到し得たものである。」とご指摘されております。

しかしながら、文献1は、第1図などに誘導適合を含めた立体構造構築のための基準振動解析法を用いた方法が記載されているものの、本発明の「誘導適合を反映した誘導適合パラメータを用いて動的挙動を考慮した構造変化を行うこと」については、記載も示唆もされていない。また、文献2は、ドッキングスタディ用プログラムに関する発明が開示されており、相互作用エネルギー値などによる候補の絞り込み等について記載されているものの、本発明の誘導適合を反映した誘導適合パラメータを用いて動的挙動を考慮した構造変化を行ったタンパク質と

リガンドを結合させた場合の相互作用関数の計算及び評価方法については、記載も示唆もされていない。

ここで、誘導適合はタンパク質の立体構造が決まっても化合物が入ることによってどのように構造変化するかを予測することは非常に困難であり、煩雑で長い計算を要するため、ドラッグデザインに現実的に反映させるためには、何かしらのパラメータや関数を定義することが重要である。その際に用いる誘導適合パラメータと相互作用関数は、タンパク質の物理化学的性質をよく理解し、反映している必要があるため、上手く適応し、現実的にドラッグデザインに使用できる誘導適合パラメータと相互作用関数を見つけ出すことは当業者にとって容易ではない。すなわち、誘導結合は予測困難であるため、タンパク質の動きうる可能性を効率よく選択し、化合物の入りうる配座を効率よく評価することがドラッグデザイン、とくにバーチャルスクリーニングにとって重要であるが、本発明では、こうしたことが現実的にできるようにプログラムが設計されている点で文献1および文献2に記載の発明とは本質的な差異があり、当業者が文献1および2に基づいて容易に創作することができない。

したがって、請求の範囲第1項およびその従属項である請求の範囲第2項～第5項、第8～10項の発明は、文献1および2に対して進歩性があると確信する。

また、請求の範囲第11～15項、第18～20項（リガンド探索方法）、請求の範囲第21～25項、第28～30項（プログラム）および請求の範囲第31項（記録媒体）の発明についても、同様に、文献1～2に対して、進歩性があると確信する。

（6）上記のとおり、請求の範囲第1項～第31項は、進歩性が担保されているので、本願にかかるすべての請求の範囲が進歩性について、備わっている旨の見解を賜りたくお願い申し上げます。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☒ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**